

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1970

THESE

N^o

13

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Claude KRAWEC

Né le 4 août 1942 à PARIS XVIII

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

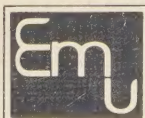
A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'AVORTEMENTS A REPETITION

AVEC ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES SUIVIS

D'UNE GROSSESSE NORMALE

Président : M. R. MERGER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Claude KRAWEC

Né le 4 août 1942 à PARIS XVIII

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'AVORTEMENTS A REPETITION

AVEC ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES SUIVIS

D'UNE GROSSESSE NORMALE

Président : M. R. MERGER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

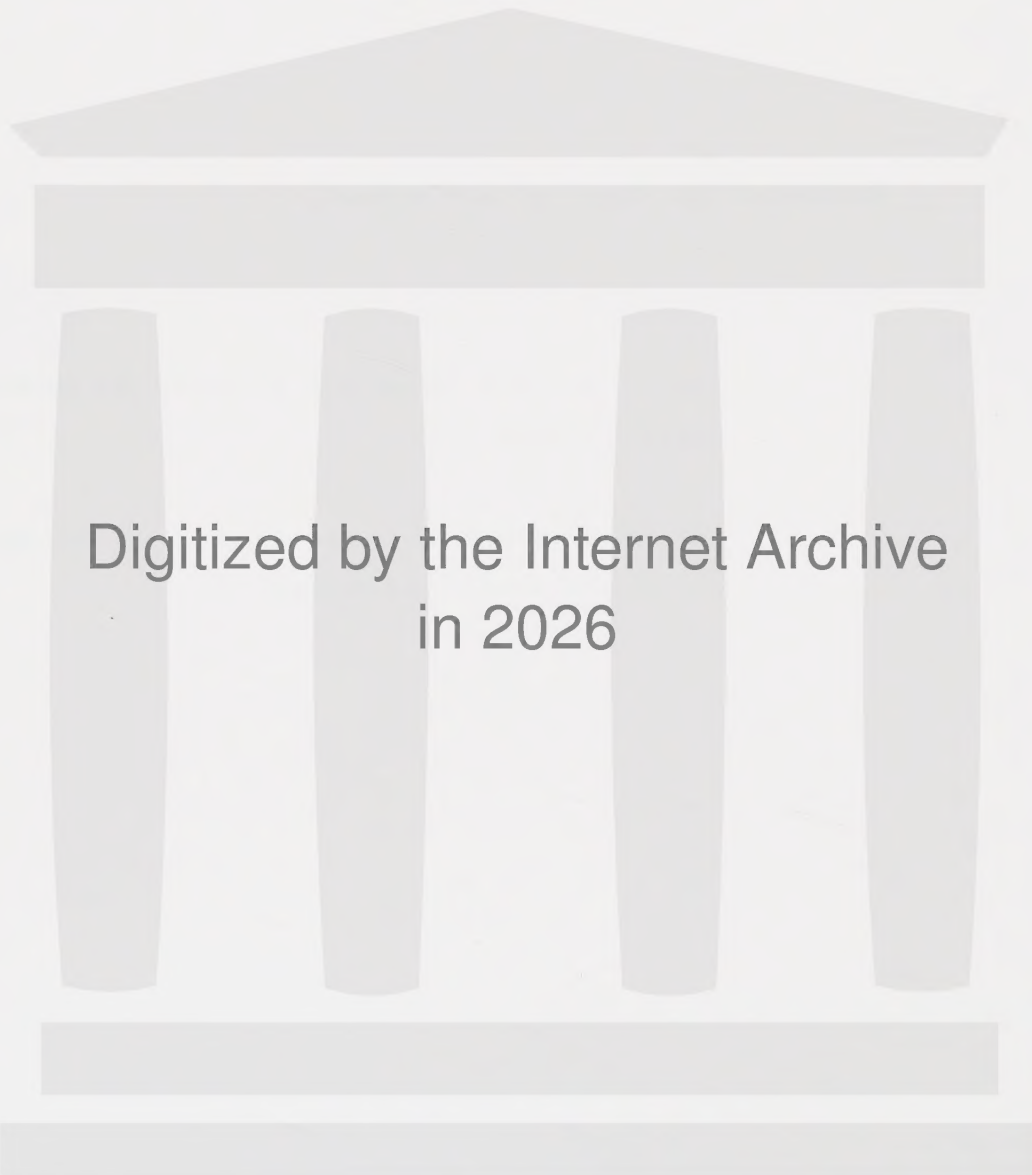
40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A Monsieur le Professeur MERGER,

qui m'a fait le grand honneur de présider
cette thèse.

En témoignage de mon respect et de ma
profonde reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551528_0057

A Monsieur le Docteur J.P. GUILLAUMIN

Chef de Service de la Maternité
du Centre Hospitalier de Saint-Denis

C'est dans son Service que nous avons pour la première fois, approché les problèmes posés par les avortements avec aberrations chromosomiques. De là, découle notre orientation pour le sujet de notre thèse.

En témoignage de notre respectueux dévouement
et de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Roger BOUKRIS

Assistant de la Maternité du Centre Hospitalier
de Saint-Denis

qui a bien voulu me confier le sujet de
cette thèse.

En témoignage de ma gratitude et de mon
respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur JAMAIN

Chef de Service de la Maternité
de l'Hôpital Bichat

qui a su guider mes premiers pas en Obstétrique
et dont la confiance m'a permis de me consacrer
à cette difficile spécialité.

En témoignage de ma grande reconnaissance
et de mon profond attachement.

A Monsieur le Professeur LE LORIER,

Chef de Service de la Maternité
de l'Hôpital Rothschild

qui a continué à me faire confiance et dont
l'enseignement a permis mon épanouissement
dans la spécialité.

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LETESSIER

Assistant de la Maternité
de l'Hôpital Bichat

qui a conduit mes premiers pas en chirurgie
gynécologique.

En témoignage de mon profond attachement
et de ma sincère admiration.

A Mes Maîtres pendant mon Externat dans les Hôpitaux,

Monsieur le Docteur H. BILLET

Monsieur le Professeur R. KOURILSKY

Monsieur le Professeur G. RICHET

A Monsieur le Professeur Agrégé J. SALAT,

qui m'a permis de perfectionner ma pratique
de la chirurgie gynécologique

A Monsieur le Docteur Cl. BAZIN

Assistant de la Maternité du
Centre Hospitalier de Saint-Denis

Qu'ils soient remerciés pour le
riche enseignement qu'ils m'ont
prodigué.

A MES PARENTS,

avec tout mon amour
et ma reconnaissance infinie.

A MA FEMME,

qui m'a soutenu moralement et pratiquement
pour la réalisation de cette thèse.

En témoignage de notre amour
et de notre affectueuse collaboration.

A ma Fille, Delphine

Avec tout mon amour

Aux Grands-Parents de ma Femme,

A tous les Miens,

A tous mes Amis.

P L A N

I - ETUDE DU CAS RAPPORTE

- Première fausse couche
- Bilan hormonal
- Deuxième fausse couche
- Bilan hormonal et radiologique, caryotype du couple
- Grossesse normale

II - DISCUSSIONS DES DIFFERENTS PROBLEMES POSES PAR CETTE OBSERVATION

- Rappel de la fécondation
- Responsabilité des abérations chromosomiques
dans le déterminisme des avortements spontanés
- Discussion proprement dite

III - CONCLUSION

I - ETUDE DU CAS RAPPORTE

Il s'agit de Madame L. B., d'origine italienne, âgée actuellement de 31 ans, exerçant la profession de professeur de mathématiques.

Il faut de suite signaler que cette observation n'a été possible que grâce à la collaboration de cette patiente qui avait noté depuis Octobre 1965, sur un carnet, tous les renseignements sur sa vie génitale, règles, cycles, courbe thermique continue sans un manque, rapports, tous les traitements reçus avec les dates précises et enfin tous les incidents pathologiques, maladies, interventions, etc...

L'histoire de cette malade remonte à :

DECEMBRE 1967 : PREMIERE GROSSESSE INTERROMPUE
SPONTANEMENT VERS 1 MOIS ET CURETAGE A 2 MOIS 1/4 RAMENANT
UN OEUF DONT L'EXAMEN MONTRE UNE ANOMALIE CHROMOSOMIQUE
TRISOMIE 47 XY + E.

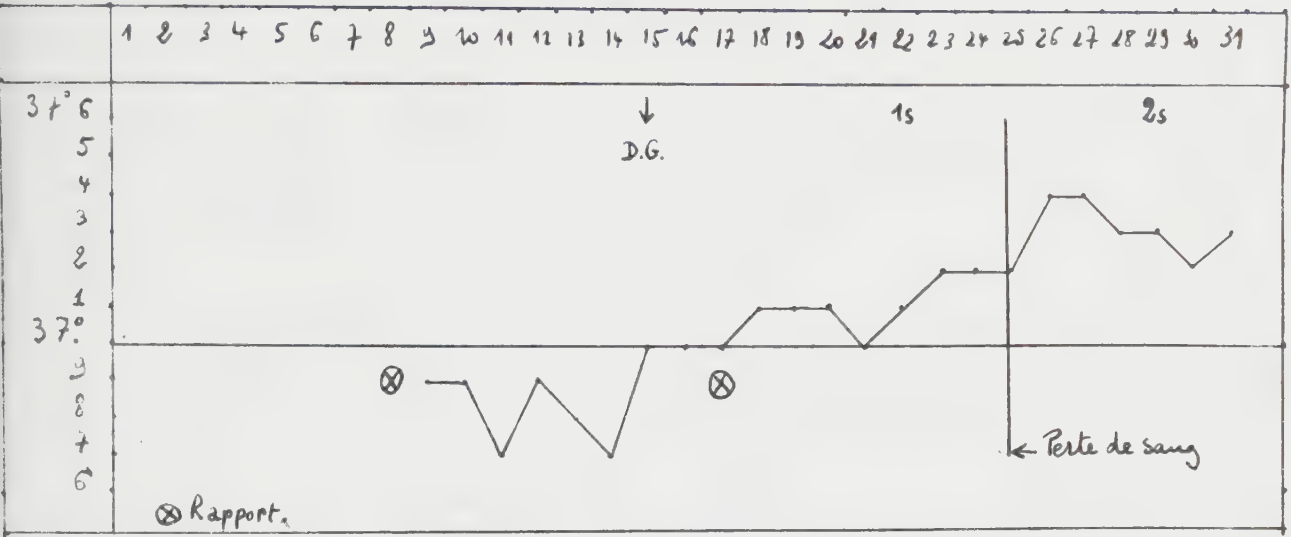
Alors âgée de 28 ans $\frac{1}{2}$ avec des antécédents gynécologiques très particuliers, premières règles à 13 ans, cycles irréguliers et surtout longs de 32 à 90 jours, règles de 3 à 5 jours et avec un seul antécédent pathologique notable, une rectocolite hémorragique découverte en 1959 et suivie régulièrement depuis; cette malade se trouve enceinte pour la première fois.

Le début de grossesse est fixé au 20ème jour du cycle (d'après la courbe thermique). Des rapports ayant eu lieu 7 jours avant l'ovulation et 2 jours après. L'ovulation ayant été fixée d'après la courbe thermique.

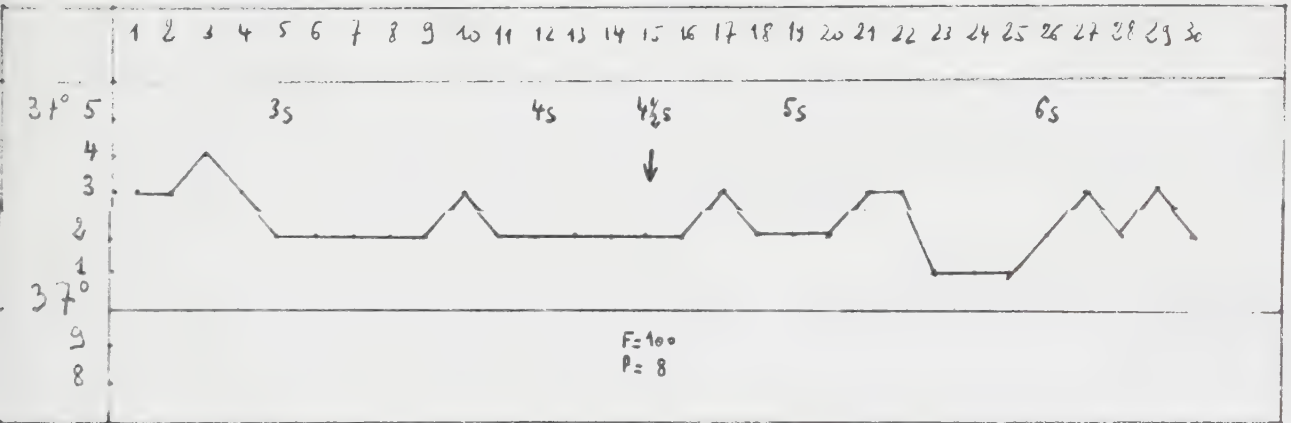
Dès les premières semaines, des métrorragies minimales sont apparues et ont amené à consulter cette malade. L'examen à 8 semaines de grossesse montrait alors un col long, fermé et un utérus inférieur à 6 semaines. D'emblée l'impression est péjorative cliniquement. Devant cette menace d'avortement spontané des dosages hormonaux sont demandés et un traitement vigoureux à base d'oestro-progestatifs (Duphaston, Distilbène et Progestérone Retard) est institué. Les dosages hormonaux effondrés (voir tableau) confirmeront la mauvaise impression clinique.

RESUME EN COURBES THERMIQUES DE LA PREMIERE FAUSSE COUCHE

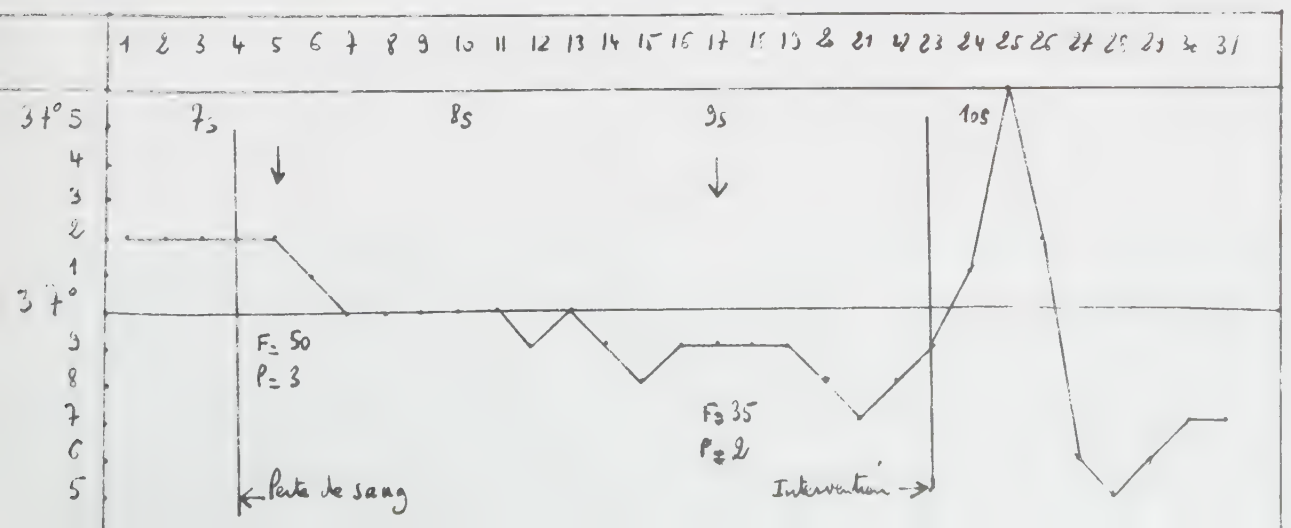
Octobre 1967.



Novembre 1967.



Decembre 1967



L'examen histologique du placenta (E. PHILIPPE) :

"Fragment de placenta montrant des villosités hydropiques entourées parfois par des dépôts de fibrine et une prolifération cytotrophoblastique.

Certaines villosités sont vascularisées mais contiennent des globules rouges lysés. La caduque est subnormale. A noter enfin la persistance de vestiges de la vésicule vitélline, plus étendue que normalement.

Conclusion : placenta de décès embryonnaire précoce in utéro".

confirmait un décès in utéro précoce.

Nous rappellerons à nouveau que cette femme fixait le moment de l'ovulation grâce à la prise régulière de sa température depuis Octobre 1965.

En outre, signalons pour être complet qu'elle avait pris un oestro-progestatif pendant 1 mois, en Août 1967.

AVRIL 1968 : BILAN HORMONAL

Le retour de couches a eu lieu 74 jours après l'intervention. Une biopsie d'endomètre et des dosages hormonaux sont faits conjointement le 17 Avril. Ceci se passe au 41ème jour du cycle, 11 jours après l'ovulation. Les résultats :

- créatinine : 0,95 mg/24 h
- prégnañdiol : 7 mg/24 h
- 17 cétoσtéroides : 12 mg/24 h
- 17 hydroxycorticoides : 5 mg/24 h
- œstriol : 25 µg/24 h
- œstrone + œstradiol : 30 µg/24 h

- existence d'un corps jaune dont l'activité est normale du point de vue du prégnañdiol, forte du point de vue œstrogénique pour un corps jaune menstruel

- activité surrénale normale

- la biopsie montre un endomètre en état folliculino-lutéinique. L'aspect fonctionnel de la muqueuse est normal compte tenu du décalage thermique.

D'ailleurs il s'agissait d'un cycle normal, car les règles sont réapparues 5 jours plus tard, c'est-à-dire 16 jours après l'ovulation. Ces résultats sont à rapprocher d'un bilan fait en Septembre 1967, au 30ème jour du cycle avant l'ovulation et qui donnait :

- créatinine : 1,10 mg/24 h
- prégnañdiol : 1 mg/24 h

- folliculine : 25 μ g/24 h
- I7 cétostéroïdes : 7,9 mg/24 h

En définitive, il ne semble pas exister d'insuffisance hormonale, des dosages ayant été faits avant et après l'ovulation.

o

o

o

SEPTEMBRE 1968 : DEUXIEME GROSSESSE INTERROMPUE
SPONTANEMENT VERS 45 JOURS ET CURETAGE A 3 MOIS RAMENANT UN
OEUF DONT L'EXAMEN MONTRE UNE ANOMALIE CHROMOSOMIQUE
MONOSOMIE 45 XO.

La grossesse semble commencer le 28 Mai, d'après la courbe thermique, des rapports ayant eu lieu le 27 et le 29 Mai. Cette gestation débute 5 mois après la première intervention. Il s'agit du 37ème jour du cycle.

Une métrorragie très minime est apparue le 13ème jour de grossesse. L'examen à 1 mois de grossesse ne signale rien d'anormal.

Les dosages hormonaux seront compatibles jusqu'au terme de 7 semaines $\frac{1}{2}$, puis brusquement s'effondreront en rapport avec l'apparition de métrorragies vers 2 mois passés (10 semaines).

Sur le plan clinique l'utérus semblera en rapport jusqu'à II semaines, malgré les dosages hormonaux effondrés.

Un traitement hormonal n'est institué qu'à 10 semaines de grossesse. Il sera à base d'oestro-progestatifs (Distilbène et Progestérone-Retard).

A 12 semaines $\frac{1}{2}$, l'impression clinique sera aussi mauvaise que les données biologiques. Et pour les mêmes raisons que pour la première fausse couche, une expulsion spontanée se faisant attendre, on fera un curetage qui ramènera un oeuf dont l'examen (J. BOUE) montre une monosomie 45 XO. Il s'agit d'un embryon de 45 jours.

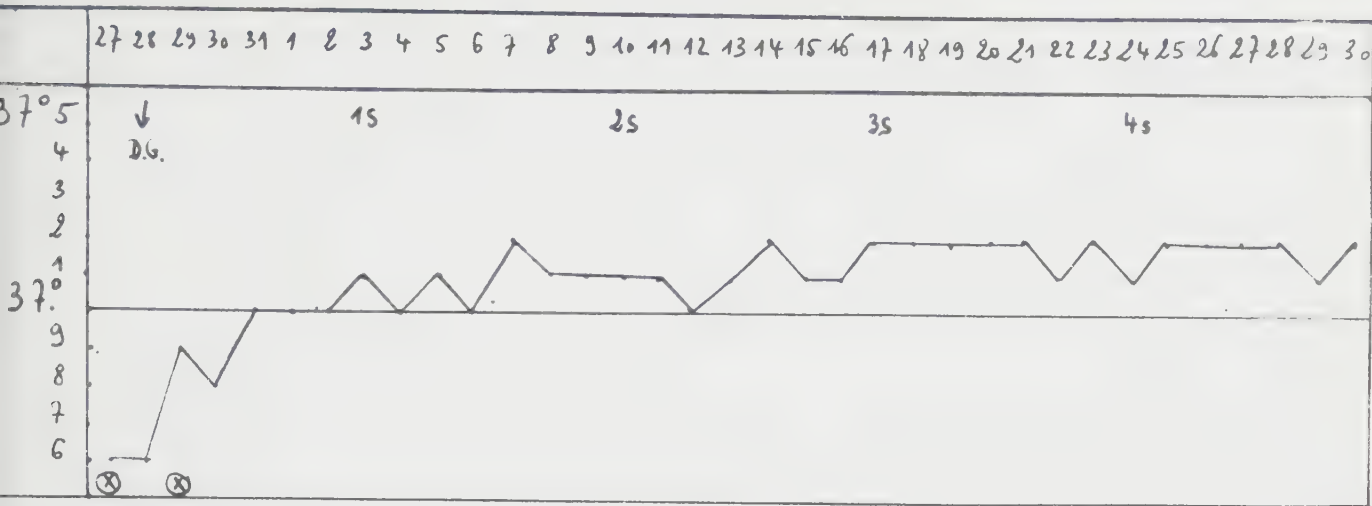
TABLEAU DES DOSAGES

Semaines de grossesse d'après la date d'ovulation	5	7 $\frac{1}{2}$	10	12
Créatinine mg/24 h	1,16	1,17	1	1,12
Prégnandiol mg/24 h	7	11	5	2
Folliculine μ g/24 h	55	245	70	45

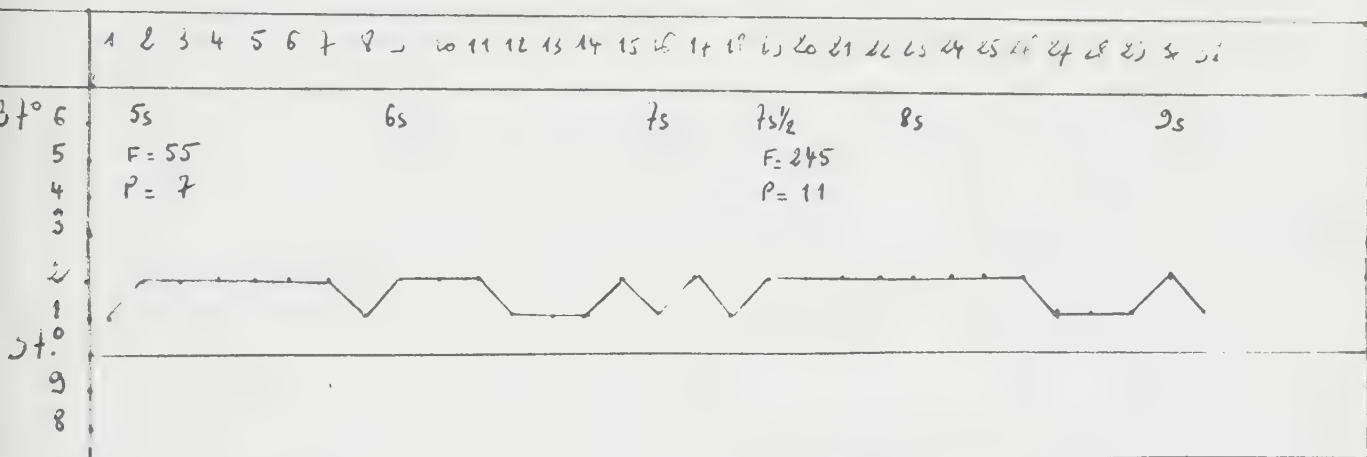
(Ecole de Puériculture - Pr. JAYLE)

RESUME EN COURBES THERMIQUES DE LA DEUXIEME FAUSSE COUCHE

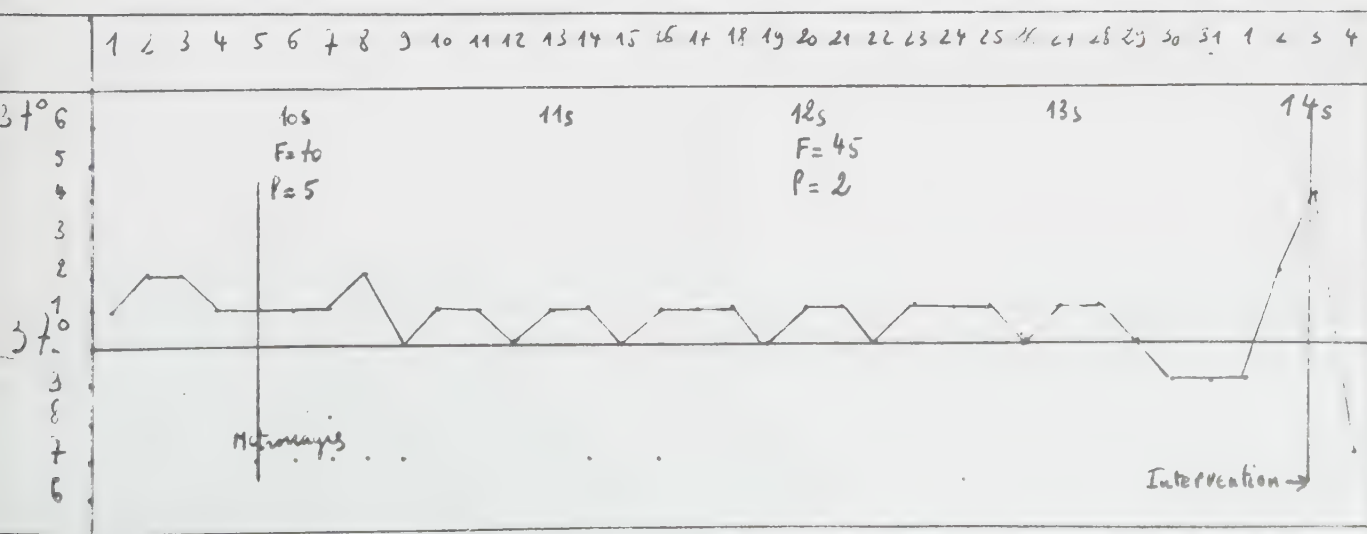
Mai - Juin 1968



Juillet 1968.



Aout - septembre 1968.



L'examen histologique du placenta (E. PHILIPPE) :

"Les fragments reçus concernent de la caduque basale subnormale en dehors d'un foyer de nécrose ischémique, des villosités placentaires à axe fibreux et à vaisseaux peu apparents ou en nécrose ischémique avec prolifération cytotrophoblastique modérée. De plus, on note l'extrémité embryonnaire du cordon ombilical dont les veines sont entourées par des éléments leucocytaires. La population vasculaire est difficile à apprécier, car la coupe est tangentielle. Enfin, il existe des débris embryonnaires macérés, dont une coupe perpendiculaire de la colonne thoracique. Les membranes sont en voie de nécrose, le plus souvent sans revêtement amniotique. Pas de lésions inflammatoires.

Le développement harmonieux de ce placenta semble bien s'être arrêté vers le 45ème jour post-conceptionnel.

Conclusion : placenta de décès embryonnaire précoce in utéro".

JANVIER-FEVRIER 1969 : BILAN RADIOLOGIQUE ET
BILAN HORMONAL ET ETUDE CARYOTYPIQUE DU COUPLE

Les règles semblent revenir au bout de 76 jours après l'intervention. Mais il n'existe pas de décalage thermique (la température restant constamment au-dessous de 37°).

Bien que connaissant l'origine ovulaire des deux avortements précédents, on décide de faire une hystéro-salpingographie pour rechercher une éventuelle anomalie utérine qui pourrait alors modifier les éléments de décision lors de l'accouchement d'une prochaine grossesse qui serait menée à terme.

En fait l'hystéro-salpingographie faite le 4 Janvier montre une cavité utérine de moyen volume avec des contours présentant un aspect finement dentelé; les trompes s'opacifient bien, et il existe un bon passage péritonéal.

Donc aucune anomalie utérine radiologique.

Les règles reviennent le 20 Janvier, soit 15 jours après l'hystéro-salpingographie.

Une épreuve dynamique est pratiquée en phase hyper-thermique, au 27ème jour du cycle (à noter que des rapports ont eu lieu 4 et 2 jours avant le début de l'épreuve);

cette épreuve détermine une transformation pseudo-gestative normale du corps jaune comme en témoignent les taux de prégnañdiol et d'oestrogènes, et révèle une hyper-androgénie ovarienne modérée :

- créatinine : 1,13 mg/24 h
- prégnañdiol : 7,5 mg/24 h
- prégnañetriol : 2,3 mg/24 h
- oestriol : 30 µg/24 h
- oestrone + oestradiol : 35 µg/24 h
- androstérone + étiocholanolone : 3 mg/24 h
- 17 hydroxycorticoides : 0,5 mg/24 h

L'étude caryotypique du couple est pratiquée par le Pr. LEJEUNE, on ne trouve aucune anomalie chez la mère, par contre chez le père, dont la formule chromosomique est normale, il est noté une 15ème cellule portant 4 chromosomes remaniés. Un nouveau caryotype semble souhaitable. Nous verrons qu'il se révélera normal en 1970.

FEVRIER-NOVEMBRE 1969 : TROISIEME GROSSESSE
NORMALE MENEES A TERME AVEC ACCOUCHEMENT NORMAL D'UN ENFANT
DE SEXE FEMININ DONT LE CARYOTYPE 46, XX NE PRESENTE AUCUNE
ANOMALIE.

L'ovulation ayant pu être fixée d'après la courbe thermique, une troisième gestation commence le 13 Février. Comme nous l'avons signalé, des rapports ont eu lieu le 11 et le 13 Février. Il s'agit du 25ème jour du cycle et cette troisième grossesse commence 5 mois après la deuxième fausse couche.

A 1 mois de grossesse, l'utérus est en rapport mais on note déjà des métrorragies minimes.

A noter un épisode grippal à la troisième semaine de grossesse qui ne sera suivi d'aucun effet apparent.

Un traitement hormonal à base d'oestro-progestatifs (Distilbène, Luthéran 5) est prescrit devant cette nouvelle menace d'avortement et dans un but trophique sur l'aspect de la muqueuse que nous avons vue à l'hystéro-salpingo-graphie. Par contre, s'il existe des métrorragies, les dosages hormonaux, eux, sont excellents (voir tableau).

La grossesse évolue bien sur le double plan clinique et biologique. Les dosages hormonaux sont bons, l'utérus est en rapport, les premiers mouvements actifs sont perçus vers 4 mois $\frac{1}{2}$.

Entre 6 et 7 mois, quelques contractions utérines sont jugulées par Spasfon et Progestérone-Retard. Le traitement hormonal (Distilbène, Luthéran) institué dès le début n'a jamais été arrêté.

A 8 mois, l'examen montre une tête en bas, une bonne vitalité foetale (mouvements actifs, les bruits du coeur et l'oestriel), de bonnes conditions obstétricales (en particulier un bassin normal). Toutes ces conditions sont favorables pour un accouchement par voie basse.

Mais devant cet enfant "précieux", chez cette femme anxieuse, mathématicienne, présentant un col "mûr" et semblant constater une diminution des mouvements actifs, élément important à ne pas négliger, en connaissant sa valeur subjective, il a été décidé d'induire l'accouchement.

L'accouchement a lieu le 5 Novembre, d'une fille (Laurence), pesant 3.500 grammes, Apgar 10, dont l'examen par un pédiatre compétent, a confirmé l'absence de toute anomalie clinique. Le caryotype qui sera fait plus tard par le Pr. LEJEUNE, dans un but systématique, ne montrera aucune anomalie.

TABLEAU DES DOSAGES

Semaines de grossesse	Créatinine mg/24 h	Prégnandiol mg/24 h	Folliculine ug/24 h
4 $\frac{1}{2}$	0,95	8	320
6 $\frac{1}{2}$	1,06	6,5	650
9 $\frac{1}{2}$	1,02	8,5	670
12 $\frac{1}{2}$	1,11	10,5	1.645
15	1,02	17	3.080
17	1,25	14	3.410
19	1,04	23	5.680
21	0,97	29	7.750
22 $\frac{1}{2}$	1,13	33,5	8.580
25	1,15	27,5	6.560
28	0,96	39	7.250
31	0,77	40	5.990
32	0,84	50,5	11.180
33	I		(Oestriol) 12.870
33	1,13		14.870
33	1,14		11.820
34	1,13		13.680
34	1,13		15.050
34	1,05	29	18.350
35	1,14		22.630
36	1,10		24.000
36	1,12		29.300
37	I		29.100
37	1,13		32.840

L'examen du placenta :

"Le placenta examiné montre des villosités choriales de taille moyenne, incomplètement matures avec un stroma hyalin, peuplé de cellules étoilées. En surface existent çà et là, à côté du syncitium, des cellules de Langhans. De façon générale, les capillaires sont angiomateux. Par endroits apparaît une véritable réaction apoplectiforme avec inondation hémorragique. Les dépôts fibrinoïdes sont assez abondants, dispersés.

C'est l'image d'un placenta incomplètement mature, avec angiomatose diffuse et même réaction apoplectiforme, témoignant d'une hypoxie foetale".

Mme L.. a eu son retour de couches le 21 Janvier 1970, soit 76 jours après l'accouchement et semble avoir repris des cycles plus réguliers de 32 jours.

o

o

o

Il s'agit donc au total :

1°/ - d'un couple, marié en 1966, ayant chacun un caryotype normal ;

2°/ - d'une femme présentant des cycles longs de 32 à 90 jours (courbe thermique régulière depuis Octobre 1965) ;

3°/ - d'une femme ayant eu deux avortements spontanés, à 5 mois d'intervalle, avec abérations chromosomiques

. 47 XY + E (16)

. 45 XO

4°/ - ces deux avortements spontanés ont été suivis 5 mois plus tard d'une grossesse normale avec enfant normal au caryotype normal.

o

o

o

DISCUSSIONS

II - DISCUSSION

Cette observation suscite de nombreux points de discussion que nous nous contentons de poser.

Mais d'abord un bref rappel de la fécondation et de la responsabilité des aberrations chromosomiques dans le déterminisme des avortements spontanés s'impose.

LA FECONDATION :

Définition : C'est l'union de deux gamètes de sexe différent, mâle et femelle, pour former un oeuf, début obligatoire du développement de tout être vivant à reproduction sexuée.

La fécondation commence par l'union de deux cellules haploïdes (N chromosomes) mâle et femelle et se termine à la métaphase de la première mitose de segmentation.

La ponte ovulaire est constituée par l'expulsion d'un ovocyte de premier ordre avec $2N$ chromosomes. Au moment de la ponte, cet ovocyte de premier ordre va donner par mitose réductionnelle un ovocyte de deuxième ordre et le premier globule polaire qui l'un et l'autre ne possèdent plus que N chromosome. L'ovocyte de deuxième ordre débute une mitose équationnelle qui au moment de l'ovulation est au stade de métaphase.

Le spermatocyte de premier ordre (à $2N$ chromosomes) subit deux divisions consécutives dites division et maturation : chaque spermatocyte de premier ordre donne naissance à 2 spermatocytes de deuxième ordre dont les noyaux ne contiennent plus que N chromosomes, soit 23 chez l'homme. Les chromosomes s'accouplent par paire au moment de la prophase, et à la métaphase il y a séparation de ces chromosomes accouplés avec distribution d'un seul chromosome de chaque paire au spermatocyte de deuxième ordre. Selon que leur assortiment comporte le chromosome X ou Y, ils seront différents.

Le spermatocyte de deuxième ordre se divise à son tour, mais par mitose homéotypique avec division longitudinale des chromosomes. Il donne donc naissance à deux cellules filles identiques à N chromosomes : les spermatides.

Au moment où l'ovocyte de deuxième ordre est abordé par les spermatozoïdes, il poursuit sa mitose équationnelle qui a atteint le stade de métaphase au moment même de l'ovulation. Cette deuxième mitose aboutit à la formation :

- du deuxième globule polaire à N chromosomes,
- de l'ovule haploïde à N chromosomes.

RESPONSABILITE DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES DANS LE DETERMINISME DES AVORTEMENTS SPONTANES :

En 1956, TIJO et LEVAN démontraient que le nombre chromosomique de l'espèce humaine est de 46 et non de 48, ainsi qu'on le pensait depuis longtemps.

Trois ans plus tard, en 1959, LEJEUNE, GAUTIER et TURPIN découvraient la première maladie par abérration chromosomique, à savoir le mongolisme, et démontraient qu'elle est due à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire, c'est-à-dire à une trisomie 21.

TECHNIQUES D'ETUDE DU CARYOTYPE

Les chromosomes ne sont nettement individualisés que lorsque la cellule se divise et plus précisément à la fin de la prophase lorsque les deux chromatides vont se séparer et ne sont plus attachées l'une à l'autre que par leur centromère. On cherche donc à accumuler un grand nombre de cellules, à les faire diviser en même temps et à bloquer les mitoses au stade voulu.

En pratique, on peut utiliser deux types de cellules, les lymphocytes sanguins et les fibroblastes. La technique de culture de sang est devenue d'un emploi courant.

La culture de fibroblastes est indiquée lorsque l'on recherche une mosaïque.

LE CARYOTYPE HUMAIN NORMAL :

La nomenclature internationale des chromosomes a été fixée par les conventions de DENVER (1960) et de LONDRES (1963). Cette nomenclature est fondée sur la taille des chromosomes et sur la place du centromère. Les autosomes sont numérotés de I à 22 et classés en 7 groupes de A à G. Les chromosomes sexuels X et Y sont classés à part.

MECANISMES DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES :

Les aberrations chromosomiques sont le résultat d'accidents mécaniques survenant lors d'une division cellulaire. Ces accidents peuvent affecter la méiose maternelle ou paternelle ou bien la première ou les premières divisions de l'oeuf fécondé ou zygote.

I°/ ACCIDENTS DE LA MEIOSE

La méiose normale est essentiellement caractérisée, nous l'avons vu, par le fait que la cellule originelle se divise deux fois alors que les chromosomes ne se divisent qu'une fois. A la fin de la méiose, les gamètes sont porteurs d'un chromosome de chaque paire. Les accidents que l'on peut observer sont : non-disjonction, qui intéresse la totalité d'un chromosome, et la cassure chromosomique, qui entraîne des conséquences intéressant une partie ou la totalité d'un chromosome.

Abérations numériques - Non-disjonction

Au cours d'une division cellulaire deux chromosomes homologues vont ensemble dans une cellule-fille au lieu de se séparer. Il y a alors formation de gamètes dépourvus d'un chromosome et d'autres gamètes porteurs de deux chromosomes. La fécondation d'un tel gamète par un gamète normal donnera un zygote trisomique (47 chromosomes) ou monosomique (45 chromosomes).

Abérations de structure

Elles sont la conséquence de cassures chromosomiques, on peut les classer comme suit :

I. - Cassure unique : délétion ou perte d'un fragment chromosomique

2. - Cassures doubles :

a) - Sur un même chromosome :

- chromosome en anneau : il résulte d'une cassure à chaque extrémité du chromosome, suivie par la soudure des deux surfaces de section. Il équivaut à une double délétion.

- inversion péricentrique : elle est due à une double cassure et la soudure des bouts rompus après inversion du fragment médian.

b) - Sur deux chromosomes différents :

Translocation, si deux cassures intéressent deux chromosomes différents. Les fragments rompus peuvent se recoller après interchange et reconstitution de structures nouvelles. L'individu porteur des deux structures nouvelles, en même temps, est porteur d'une translocation équilibrée et il est phénotypiquement normal. Si, en revanche, il n'est porteur que d'une seule des deux structures, il est aneusomique par excès ou par défaut.

2°/ ACCIDENTS ZYGOTIQUES

Les accidents survenus lors de la première ou des toutes premières divisions zygotiques aboutissent à des mosaïques, c'est-à-dire à des individus porteurs de deux ou rarement plusieurs populations cellulaires qui diffèrent par leur caryotype. Les mosaïques sont surtout fréquentes dans le cas des anomalies des chromosomes sexuels. Dans le cas des autosomes, on observe des mosaïques trisomie-normal ou bien délétion-normal.

NOMENCLATURE DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

La nomenclature des aberrations chromosomiques a été définie par la convention de CHICAGO (1966). Pour définir un caryotype on inscrit le nombre total des chromosomes centromères, une virgule, les chromosomes sexuels, une virgule, les anomalies autosomiques. Un chromosome surnuméraire est indiqué par le signe + ; une perte par le signe -.

Exemples :

- 46, XY : homme normal
- 46, XX : femme normale
- 47, XY, E + : trisomie pour un E (première fausse couche)
- 45, X : syndrome de TURNER (pour la deuxième fausse couche).

Les abérations de structure sont indiquées en appelant p le bras court du chromosome et q le bras long. Un accroissement de longueur est indiqué par le signe + et une diminution par le signe - placé après la désignation du bras.

Les translocations sont indiquées par la lettre t suivie d'une parenthèse avec en premier le chromosome donneur, un point et virgule, puis le chromosome receveur.

Après ce rappel, nous allons essayer d'intégrer notre observation dans une discussion en fonction des différents paramètres cliniques et biologiques, pour seulement faire quelques constatations.

Nous allons tenter de voir avec l'observation rapportée, quels sont les caractères cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques des grossesses aboutissant à un avortement spontané avec anomalie chromosomique. Puis, nous regrouperons les différents éléments des antécédents personnels et familiaux de cette femme, ainsi que les circonstances de survenue des deux avortements en question. Il sera très intéressant de les comparer au déroulement de la grossesse normale qui a suivi ces deux avortements.

Nous verrons ensuite qu'il est donc difficile de faire une synthèse des caractères de ces avortements et s'il existe une présomption de syndrome avortement spontané avec anomalie chromosomique, le diagnostic précoce de ces malfaçons ovulaires ne peut être certain. Heureusement c'est un fait banal et connu que cette grossesse évoluera spontanément vers l'avortement. On en viendra ainsi à discuter de l'opportunité d'une quelconque thérapeutique.

I/ - LES ASPECTS CLINIQUES

A. Manifestations fonctionnelles

On a vu que dans chaque histoire clinique relatant l'évolution de la grossesse ayant abouti soit à l'avortement, soit à l'accouchement, il existait des signes pathologiques tels que :

- des métrorragies; elles ont débuté à :

Première fausse couche	Deuxième fausse couche	Accouchement normal	:
:	:	:	:
8 semaines	10 semaines	2 semaines (1 jour)	:
:	:	:	:
:	:	:	:

On peut donc remarquer leur apparition précoce dans l'évolution de la grossesse. Il est intéressant de noter la date d'apparition de métrorragies et les dosages hormonaux.

B. Les dosages hormonaux

Ils ont été pratiqués :

(en semaines de grossesse)

Première fausse couche	Deuxième fausse couche	Accouchement normal
4 semaines $\frac{1}{2}$	5 semaines	4 semaines $\frac{1}{2}$
7 semaines $\frac{1}{2}$	7 semaines $\frac{1}{2}$	6 semaines $\frac{1}{2}$
9 semaines	10 semaines	9 semaines $\frac{1}{2}$
		12 semaines $\frac{1}{2}$

Ainsi plusieurs remarques peuvent être formulées :

I°/ Il existe dans les trois cas, des dosages normaux au début. Dans les deux fausses couches les dosages sont devenus déficients lors du second ou du troisième bilan.

Passé la huitième semaine, il n'y a plus aucun dosage positif. A noter que l'oeuf trisomique est mort plus précocément que l'oeuf monosomique (équivalent aux statistiques générales). A aucun moment le traitement n'a fait remonté des dosages déficients.

2°/ Que la date d'apparition des métrorragies est en rapport avec la date du premier bilan hormonal déficient.

3°/ Le délai entre l'effondrement des dosages et la date d'expulsion n'est pas valable, car nous avons dans les deux cas, provoqué cette expulsion.

4°/ Les dosages hormonaux en fonction de la date de la mort de l'embryon :

: Première fausse couche	: Deuxième fausse couche	:
: - arrêt du zygote : vers	: - arrêt du zygote : vers 45 j	:
: I mois	:	:
: - arrêt de la gestation :	: - arrêt de la gestation :	:
: provoqué vers 10 semaines:	: provoqué vers 14 semaines :	:
:	:	:
:	:	:

Nous voyons dans les deux cas que les dosages hormonaux sont encore acceptables au moment de la mort de l'embryon. (voir observation clinique)

C. Le traitement hormonal

Il a été institué dans les deux cas.

Premier cas : dès le premier dosage, ce qui n'a pas modifié le résultat du second bilan hormonal.

Deuxième cas : devant l'apparition de métrorragies avec un bilan hormonal normal. Dans ce cas également, le troisième bilan hormonal s'est effondré malgré le traitement.

Ainsi, on a pu voir que dans les deux cas, un traitement hormonal institué, soit précocément, soit tardivement, n'entraîne aucune modification sur l'évolution de la grossesse, les manifestations fonctionnelles, et les taux d'excrétion urinaire.

Il est intéressant de noter qu'à aucun moment, le traitement institué n'a corrigé le résultat des dosages hormonaux déficients. Ceci ouvre la discussion de l'opportunité d'un traitement hormonal dans les avortements spontanés en général et dans les avortements avec anomalie chromosomique en particulier.

D. La discussion des arrêts du zygote et des termes de l'expulsion en fonction de l'anomalie chromosomique

- Première fausse couche : trisomie E (16), arrêt I mois; expulsion provoquée vers 10 semaines. Les chiffres donnés par BOUE sont à peu près équivalents avec des moyennes : $10,2 \pm 1,0$ pour la gestation; $3,0 \pm 0,1$ pour le zygote.

- Deuxième fausse couche : arrêt du zygote 45 jours; arrêt de gestation provoqué vers 14 semaines pour une monosomie 45, X 0. Les chiffres de BOUE sont équivalents avec des moyennes : $12,2 \pm 1,2$ pour la gestation; $5,3 \pm 0,4$ pour le zygote.

On peut se demander si le traitement hormonal n'a pas maintenu un oeuf mort en rétention et que l'absence de traitement aurait permis d'éliminer aux dates habituelles.

II/ - MECANISME ETIOLOGIQUE DE CES ABERRATIONS ET FACTEURS FAVORISANTS

Nous avons dans notre observation une trisomie et une monosomie. Les trisomies ou les monosomies sont un accident de la méiose d'un des gamètes. Ils représentent l'aboutissement d'une non-disjonction chromosomique.

Facteurs favorisants :

Dans le déterminisme de ces aberrations, on peut discuter le rôle :

. des facteurs génétiques purs survenant avant ou au moment de la fécondation,

. des facteurs d'environnement qui interfèrent avec le développement de l'oeuf.

Parmi ces facteurs, on sait qu'on a cherché à mettre en cause, depuis quelques années, les rayons X, divers médicaments et plus récemment les virus. Il semblerait notamment que le virus de la rubéole puisse altérer les chromosomes des parents avant même la conception. Pourtant il est un fait connu, que nous ne faisons que rappeler, que chez une femme stérile, la pratique d'un hystéro-salpingo-graphie (entraînant l'irradiation des cellules germinales) peut être suivie immédiatement d'une fécondation pendant le même cycle, la grossesse évoluant normalement et aboutissant à la naissance d'enfants normaux.

Enfin, une dernière hypothèse est avancée. On se souvient que, chez la femme, la méiose est déjà au stade de prophase dès la naissance. L'aberration peut ainsi résulter d'un facteur qui a joué au cours des 20, 30, 40 années précédentes et qu'il sera presque impossible de retrouver. Cette hypothèse peut aussi s'exprimer en mettant en cause tous les facteurs et notamment, bien entendu, l'âge avancé de la mère, qui contribuent au vieillissement de l'ovule et le rendent plus sensible à l'environnement.

Comment explique-t-on que l'âge peut être un facteur favorisant certaines anomalies ?

Les méioses mâles et femelles diffèrent par les points suivants.

Chez la femme, tous les ovules, contenus dans les follicules primordiaux, qui doivent être pondus au cours de la vie, parviennent au stade de la synapse lors de la période périnatale. La méiose est arrêtée alors et ne reprendra que lors de la ponte ovulaire par l'expulsion du premier globule polaire. Le deuxième globule polaire ne sera expulsé que lors de la fécondation. Cette longue interruption pourrait expliquer l'effet de l'âge maternel sur la production d'aberrations chromosomiques, l'ovule est donc bloqué à son premier stade de la division et serait de ce fait plus sensible aux diverses agressions.

Chez l'homme, en revanche, la gamétogénèse est ininterrompue pendant toute la vie génitale. On ne note pas, en général, d'effet de l'âge paternel sur la production des aberrations chromosomiques.

Il faut maintenant insister sur la longueur des cycles qui peuvent entraîner un vieillissement de l'ovule. Nous voyons dans notre observation que la durée des cycles varie de 32 à 90 jours.

. Date de l'ovulation dans les trois grossesses :

: Première fausse	: Deuxième fausse	: Accouchement	:
: couche	: couche	: normal	:
: _____	: _____	: _____	:
:	:	:	:
: 20ème jour du cycle	: 37ème jour du cycle	: 25ème jour du cycle	:
:	:	:	:
: _____	: _____	: _____	:

Nous voyons que dans les trois cas l'ovulation était retardée après le 15ème jour et pourtant les mêmes causes n'ont pas produit les mêmes effets et l'irrégularité des cycles a persisté. L'explication donnée était une surmaturation de l'ovule, se traduisant par une ovulation tardive dans le cycle.

La preuve du caractère tardif de l'ovulation a été apportée par des courbes thermiques, moyen fidèle, s'il en est, mais peut-être pas aussi infallible qu'on le pense.

. Délai entre ovulation et
fécondation :

: Première fausse : couche :	: Deuxième fausse : couche :	: Accouchement : normal :
: 7 jours avant : et 2 jours après :	: I jour avant : et I jour après :	: 2 jours avant : et le jour même :

Nous savons que THIBAULT a provoqué expérimentalement, chez l'animal, des triploïdies par retard de fécondation. Il a montré également que le vieillissement du spermatozoïde pouvait induire une digynie par non expulsion du deuxième globule polaire.

Il serait prématuré de conclure que ces mécanismes peuvent intervenir également dans l'espèce humaine, en effet dans le premier cas l'ovulation et la fécondation étaient retardées; mais dans le deuxième et le troisième cas, ovulation et fécondation étaient simultanées et les mêmes causes n'ont pas donné les mêmes effets, c'est-à-dire :

1°/ - Un avortement avec aberration chromosomique;

2°/ - Une grossesse normale avec enfant normal.

On a pu dire qu'un antécédent d'avortement chromosomique n'avait aucune signification péjorative et que le fait d'avoir déjà présenté un ou des avortements chromosomiques était un facteur de risque accru dans la période qui succède à de tels avortements.

Dans notre observation :

- délai entre les différentes
gestations :

. entre première et deuxième
fausse couche : 5 MOIS

. entre deuxième fausse couche
et troisième grossesse : 5 MOIS

Donc nous voyons que cette femme
qui a fait deux avortements avec aberrations chromosomiques à
5 mois d'intervalle, a réussi à avoir une grossesse normale avec
enfant normal, 5 mois plus tard. Les cycles étant toujours
aussi longs et irréguliers, l'âge de la mère étant passé de
28 ans $\frac{1}{2}$ à 31 ans et l'ovulation étant toujours aussi retardée
dans les différents cycles.

Dans ce cas, il serait également
prématuré de conclure à un risque accru en cas d'antécédents
d'avortements à répétition avec aberration chromosomique et
il semblerait préférable de faire une constatation plus
rassurante, ce qui a été confirmé par la grossesse normale
survenue depuis.

Le problème posé par notre
observation est celui de savoir l'avenir de cette femme, avenir
au sujet de maternité future. Et surtout ce que veulent savoir
les patientes ce n'est pas connaître les probabilités qu'elles
ont de concevoir un enfant normal ou anormal, elles veulent une
certitude de normalité ou d'anormalité.

La ponction du liquide amniotique permet de donner une telle certitude et le cas des translocations semble un des rares cas où elle soit indiquée. Mais son application ne va pas sans difficultés. Pour que nous puissions donner une réponse, la ponction du liquide amniotique doit être faite très précocément, car les cellules poussent très mal en culture après 14 semaines de gestation. Or, il n'est pas facile de faire cette ponction, sans risque, avant 14 semaines. Par ailleurs, il n'existe pas en FRANCE de solution satisfaisante pour résoudre les cas où le caryotype est anormal. Cependant à l'inverse, lorsqu'on découvre un caryotype normal cela donne la possibilité de rassurer la femme quant à la qualité du produit de la gestation.

DETECTION ANTENATALE DES ANOMALIES

GENETIQUES

Depuis 10 ans des progrès ont été faits dans ce cas. En effet, les cellules de l'embryon peuvent être examinées à partir du liquide amniotique. L'examen du corpuscule de BARR peut ainsi être fait. Les cellules du liquide amniotique peuvent aussi être cultivées et permettre l'établissement du caryotype.

Lorsqu'une anomalie est connue chez les parents, un diagnostic précoce de malformation peut être fait reconnaissant par exemple une trisomie, une translocation ou un diagnostic exact du sexe dans les anomalies liées au sexe telle que l'hémophilie. Bien sûr, la ponction d'un utérus en gestation n'est justifiée que dans certaines circonstances exceptionnelles. Elle est utilisée dans les pays où l'avortement thérapeutique est légal dans des cas très précis d'anomalies certaines.

La technique de ponction du liquide amniotique permet aussi l'étude d'un certain nombre d'enzymes ou d'hormones foetales utiles à connaître dans les maladies métaboliques graves d'origine génique.

Il faut dire que ce procédé est loin d'être encore d'usage courant. Aux ETATS-UNIS, deux équipes seulement l'utilisent, surtout d'ailleurs pour étudier les désordres enzymatiques.

o

o

o

III - C O N C L U S I O N S

III - CONCLUSIONS

1°/ - La fréquence des avortements spontanés avec abérration chromosomique

On a vu la fréquence, actuellement élevée, 30 à 40 %, avec laquelle on retrouve des anomalies génétiques parmi les avortements spontanés du premier trimestre et on peut penser que cette fréquence observée va encore augmenter dans les années à venir à mesure qu'on examinera systématiquement, du point de vue chromosomique, tous les produits d'expulsion d'avortements spontanés du premier trimestre.

2°/ - Le pronostic immédiat des avortements spontanés avec abérration chromosomique

A propos de notre observation, nous avons essayé de rassurer et surtout essayé de montrer qu'il était difficile et prématuré de porter des conclusions quant à l'avenir éventuel d'une femme qui aurait des avortements à répétition avec abérration chromosomique. Car si certaines expérimentations animales et si certains faits cliniques et biologiques permettent de préjuger de l'évolution d'une grossesse, il faut le faire avec toutes les réserves d'usage, car rien n'est plus imprévisible que le pronostic de ces grossesses dites menacées.

Ainsi, on a pu voir que lors des deux premières fausses couches, l'association :

- de métrorragies d'apparition précoce,
- de dosages hormonaux effondrés,
- d'une impression clinique péjorative (utérus non en rapport)
- sans qu'un traitement institué précocément et à fortes doses ne vienne à aucun moment modifier l'évolution"

avait fait porter un pronostic défavorable et on avait même soupçonné une anomalie chromosomique, ce qui s'est révélé exact par l'examen anatomo-pathologique du produit d'expulsion qui a permis de retrouver de façon précise la date de la mort embryonnaire :

1° - Trisomie E : (mort à 1 mois)

2° - Monosomie 45, X : (mort à 45 jours)

3°/ - Le traitement hormonal ne semble pas maintenir en survie une fausse couche avec aberration chromosomique

Notre observation est assez significative à ce sujet, surtout si on la compare avec d'autres faits :

A. Il n'existe pas de trisomie I6 chez les sujets viables.

B. Pour les monosomies X, toutes les cellules ont 45 chromosomes, ce qui correspond chez les sujets viables au syndrome de TURNER. On sait qu'il naît 1 TURNER pour 2.500 enfants environ et que les auteurs sur de grandes séries (CARR et BOUE) retrouvent l'anomalie dans 60 % des produits d'avortements. Si on estime à 15 % la fréquence des

avortements spontanés, il apparaît que sur 20 TURNER, 19 sont éliminés in utéro et un seul arrive à terme.

Il est intéressant de constater que sont ainsi décrites de nombreuses abérations qui ne se rencontrent pas chez le fœtus viable. Ces observations rendent compte des divergences entre la fréquence attendue et la fréquence observée de certaines malformations. Par exemple, la fréquence attendue du syndrome de TURNER devrait être de 2,1 pour 1.000 alors que celle observée chez les malades vivantes est de 0,4 pour 1.000. Le grand nombre de monosomies XO trouvé dans les produits d'expulsion d'avortements spontanés explique sans doute cette divergence.

Nous ne connaissons pas pour autant le mécanisme intime de la mort fœtale. Les examens microscopiques du placenta n'ont montré que des altérations profondes, diffuses et non spécifiques sans apporter de lumière particulière au sujet du mécanisme physio-pathologique de ce type d'avortement.

Il est sans doute surprenant que d'autres monosomies n'aient pas été observées. Il est vraisemblable que la perte de gènes conduit à un tel déséquilibre de l'embryogénèse et que celle-ci est très rapidement arrêtée. HERTIG a étudié 34 oeufs humains âgés de 7 à 17 jours provenant de pièces opératoires et a constaté que 13 oeufs présentaient de telles anomalies cellulaires qui auraient certainement été éliminés très rapidement - sans doute avec les règles suivantes - et une grande partie de ces femmes seraient restées dans l'ignorance de cette grossesse fugace. Ces zygotes rapidement létaux correspondent peut-être aux monosomies que nous ne voyons pas.

4°/ - Le pronostic en général des avortements spontanés avec abérration chromosomique

Nous avons vu dans notre observation que le pronostic des grossesses ultérieures était difficile à porter et nous avons pu voir que chez une femme qui avait eu deux avortements avec abérration chromosomique, il s'en était suivi une grossesse normale. Donc dans ce cas précis on a pu arriver à préciser certains faits propres à expliquer la genèse de ces accidents.

Le pronostic est basé sur :

- l'âge de la femme au moment de la conception : il rejoint celui de statistiques plus importantes, c'est-à-dire qu'il n'entre pas en ligne de compte dans l'apparition des monosomies et des trisomies E.

- la durée des cycles : les cycles de plus de 30 jours sont à retenir comme facteur possible, car ils entraînent parfois une ovulation retardée. En effet, il paraît très important d'insister sur la date tardive de l'ovulation dans le cycle ou sur le délai ovulation-fécondation supérieur à 24 heures comme facteurs de vieillissement de l'ovule.

Cependant, nous voyons que dans les trois grossesses, l'ovulation s'est produite toujours largement après le 15ème jour. Le délai ovulation-fécondation a été pour la première grossesse de plus de 5 jours, pour les deuxième et troisième grossesses ovulation et fécondation ont coïncidé. Il est donc difficile de conclure et encore moins possible de fixer un pronostic pour l'avenir de maternités futures. Car, de toute manière, la rigueur, la compétence, le sérieux des travaux n'étant pas en cause, il est très difficile de fixer pour une femme la date d'ovulation à 24 - 48 heures près et l'âge d'une grossesse à 24 - 48 heures près.

Ce qui est sûr, c'est qu'il faut rester optimiste et qu'une nouvelle grossesse, après avortement avec aberration chromosomique, ne veut pas dire nouvel avortement avec aberration chromosomique et qu'au lieu d'affoler les femmes, il serait souhaitable de les rassurer, ce qui doit être le premier acte du gynécologue-accoucheur. Car, en fait, ce type d'avortement ne représente qu'un fait banal avec une meilleure approche scientifique qui permettra, peut-être, d'en découvrir la cause exacte.

5°/ - Détection anté-natale des anomalies génétiques

Par l'étude caryotypique du couple, on peut avoir une approche du risque encouru quand une aneuploïdie est observée chez un des géniteurs. Car lorsqu'une translocation a été trouvée dans un produit d'avortement, le pronostic est mauvais, dit-on. Un examen chromosomique des parents s'impose afin de définir les risques sur la descendance de la transmission d'une translocation. Si le caryotype des parents est normal, il s'agit alors d'une translocation de novo et la famille peut être rassurée. Mais il est actuellement difficile d'évaluer le risque que représente une anomalie chez les parents.

Aussi il sera alors permis, dans ces cas, de pratiquer une ponction du liquide amniotique avant la 15^{ème} semaine. Il est certain que dans un avenir très proche, le caryotype du foetus pourra être déterminé sur les cellules de desquamation. Si une aberration était ainsi reconnue, on pourrait discuter de l'attitude à prendre en s'appuyant sur un document irréfutable.

Vu, le Président de Thèse,
Professeur MERGER

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur LOYGNE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. BOMSEL-HELMREICH O.

Triploïdie expérimentale chez quelques mammifères
Thèse de Doctorat en Sciences Naturelles, 1967 - I.N.R.A. -

2. BOUE J.

Colloque de la Société Nationale pour l'étude de la
stérilité et de la fécondation - MASSON - 1967

3. BOUE A., HANNOUN C., BOUE J.G. et PLOTKIN J.A.

Cytological, virological and chromosomal studies of
cell strains from aborted human fetuses - Proc. Soc.
Exp. Biol. Méd. 1966, 122, 11-16

4. BOUE J.G. et BOUE A.

Les abérations chromosomiques dans les avortements
spontanés humains - Acad. Sci. PARIS, 1966, 263, 2054

5. BOUE J.G., BOUE A. et LAZAR P.

Les abérations chromosomiques dans les avortements
Ann. Génét. 1967, 10, 179-187

6. BOUE J.G., BOUE A., MONTAGNIER L. et VIGIER P.

Evolution chromosomique d'un clone de cellules humaines
transformées par le virus du Sarcome de Rous
C.R. Acad. Sci. PARIS 1968, 266, 178-181

7. BOUE A., BOUE J. et PARENT B.

Les avortements chromosomiques
Concours méd. 6 Décembre 1969, 91, N° 49, 9077-9087

8. BOUE J.G., COHEN J., HENRY-SUCHET J., MERGER R. et VINCENT C.

Etude clinique et biologique de 16 cas d'avortements
spontanés par aberration chromosomique
Presse médicale, 28 Septembre 1968 - 76 - N° 36 - 1717-1720

9. BOUE J.G.

Les abérations chromosomiques dans les avortements spontanés - Gazette médicale FRANCE - 15 Février 1968 - 75, N° 5, 1067-1078

10. BOUE J.G. et BOUE A.

Les abérations chromosomiques dans les avortements spontanés humains - Presse médicale - 21 Mars 1970 - 78 N° 14 - 635-641 (bibliographie)

11. BOWEN P. et LEE C.S.N.

L'avortement spontané (études chromosomiques des produits d'avortements) - Am. J. Obst. Gyn. 1er Août 1969, 104, N° 7 - 973-983 (bibliographie)

12. BUTCHER et FUGO

Fertility and sterility, 17, 804, 1966 et 18, 297, 1967

13. CARR D.H.

Communication personnelle

14. CARR D.H.

Chromosomes studies in spontaneous abortions
Obsted. and Gynec. 1965, 26, 308-326

15. CARR et SINGHDAVID

Obst. and Gynec. 29, 806, 1967

16. CARR D.H.

Chromosomes anomalies as a cause of spontaneous abortion
Amer. J. Obsted. Gynec. 1967, 97, 283-293

17. CLENDENIN T.M. et BENIRSCHKE K.

Chromosome studies in spontaneous abortions
Lab. Invest. 1963, 12, 1281-1292

18. COLLMANN R.D. et STROLLER A.

A survey of mongoloid births in Victoria - AUSTRALIA
1952, 1957, J.PUB.

19. COHEN J.

Avortements spontanés par abérration chromosomique
Immex, 4, 389, 1967

20. COHEN M.R.

Differenciatiion of sex as determined by ovulation timing
Intern. J. fertylity, 12, 32, 1967

21. DEBRE R.

Sur les avortements chromosomiques. Valeur des précisions
nouvelles et intérêt des recherches à poursuivre
Presse médicale, 21 Mars 1970, 78, N° 14, 633-634

22. DELHANTY J.D., ELLIS J.R. et ROWLEY P.T.

Triploid cells in a human embryo
Lancet, 1961, I, 1286

23. EDWARDS J.H., HARDEN D.G., CAMERON A.H., CROSSE M.V. et
WOFF D.H.

A new trisomic syndrome
Lancet, 1960, I, 787-791 - 9 April 1960

24. EDWARDS J.H.

The application of Knowledge
Birth defects, original articles, séries 1965, I, 75

25. GREMY F., SALMON D. et LEJEUNE J.

Les modèles de génèse prézygotique des trisomies
Ann. Génét. 1967, 10, 167

26. HALL B. et KALLEN B.

Chromosome studies in abortuses and stilborn infants
Lancet, 1964, 110

27. HENRION R. et PAPIERNIK-BERKHAUER E.

A propos d'une étiologie fréquente des avortements
spontanés : "Les anomalies chromosomiques"
Entretiens BICHAT (Chir. et spécialités), 1968, 283-288

28. HERTIG A., ROCK J., ADAMS E.C. et MENKIN M.C.

Thirty four fertilised Ova, good, bad, and indifferent, recovered from 210 women of known fertility - studie of biologic wastage in early human pregnancy - Pediatrics 1959, 23, 202

29. HERTIG A.

Human trophoblast, normal and abnormal
AM. Journal of clinical pathology, 47, 240, 1967

30. HERTIG A.T. et SHELDON W.H.

Minimal criteria required to prove prima facie case of traumatic abortion or miscarriage
Ann. of surgery, 1943, 117, 597

31. HINGLAIS H.

Capacité fécondante et valeur ontogénique du sperme humain
La progénèse, C.I.E., MASSON et Cie, Ed. 1955, 499-524

32. IFFY

The time of conception in pathological conceptions
proceeding roy. Society of medicine 56, 1098, 1963

33. INHORN S.L., THERMAN E., PASTAU K.

Cytogenetic studies in spontaneous human abortions
Am. J. Clin. Path. 1964, 42, 528

34. JACOBSON C.B. et BARTER R.H.

Some cytogenetic aspects of habitual abortion
Amer. J. Obstet. Gynec. 1967, 97, 660-680

35. KERR M. et NABIL-RASHAD M.

Chromosome studies on spontaneous abortion
Amer. J. Obstet. Gynec. 1966, 94, 322-339

36. KLEEGMANS S.

Con sex be planned by the physician

37. KNORR K., KNORR-GARTNER H. et UEBELLE-KALLHARDT B.

Importance des examens cytogéniques dans l'avortement habituel - Geburtsh. Frauen., Septembre 1969, 29, N° 9, 792-800 (bibliographie)

38. LAMY

Les avortements d'origine génétique et chromosomique
La Clinique, 62, 5, 27, 1967

39. LARSON S.L.

Etudes des chromosomes d'après les avortements spontanés
Internat. Surg. Février 1969, 51, N° 2, 124-131 (bibliogr.)
(résumé français)

40. LARSON S.L. et TITUS J.L.

Chromosomes et avortement
Mayo Clin. Proc. Janvier 1970, 45, N° 1, 60-72 (bibliogr.)

41. LARSON S.L., AARO L.A. et TITUS J.L.

Monosomie d'un chromosome G dans les avortements spontanés
Am. J. Obst. Gyn. 15 Février 1970, 106, N° 4, 622-623
(bibliographie)

42. LEJEUNE J., GAUTIER M., TURPIN R.

Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants
mongoliens - C.R. Acad. Sci. PARIS, 1959, 248, 1721

43. MAKINO S. SASAKI A.S. et FUKUSCHIMA G.T.

Triploid chromosome constitution in human chorionic
lesions - Lancet, 1964, 2, 1273

44. MALL F.P., MEYER A.W.

Contribution to embryology
Carnegie Institute of WASHINGTON publication, 1921, 12, N°56

45. MALGOUYAT

44 cas sélectionnés de stérilité tubaire
Bulletin fed. soc. gyn. et obst, 15, 637, 1963

46. MERGER R.

Avortements génétiques (contours cliniques et idées
pathogéniques) - Méd. AFRIQUE NOIRE, Novembre 1969, 16
N° II, 791-792

47. MIKAMO K.

Les anomalies anatomiques et chromosomiques dans
l'avortement spontané - Am. J. Obst. Gyn. 15 Janvier 1970,
106, N° 2, 243-254, 12 Fig. (bibliographie)

48. OSTER J.C.

The cause of mongolism - Danish med. Bull. 1956, 3, 158

49 PATAU K., SMITH D.W., THERMANN E., INHORN S.L. et WAGNER H.P.

Multiple congenital anomalies caused by an extra-autosome
Lancet, 1960, I, 790-3

50. PENROSE L.S.

Mongolian idiocy and maternal age - NEW-YORK
Ac. Sci. 1954, 57, 790

51. PENROSE L.S. et DELHANTY J.D.

Triploid cells cultures from a racerated fetus
Lancet, 1961, I, 1261

52. PERGAMENT E., KADOTANI T. et SATO H.

La double trisomie étudiée dans une population de cas
d'avortements spontanés
Am. J. Obst. Gyn. 1er Août 1969, 104, N° 7, 984-987 (biblio.)

53. PERGAMENT E., KADOTANI T. et SATO H.

Etudes des chromosomes dans les avortements spontanés
et les naissances prématurées
Am. J. Obst. Gyn. 1er Avril 196 , 100, N° 7, 912-917 (biblio.)

54. PHILIPPE E. et BOUE J.G.

Placenta et abérations chromosomiques au cours des
avortements spontanés
Presse médicale, 21 Mars 1970, 78, N° 14, 641-646, 11 figures
(bibliographie)

55. POTTER E.L.

Defective babies who dye before birth
Clin. Ped. 1962, I, 733

56. POTTER E.L.

Pathology of the fetus and the infant
The yar book publishers, CHICAGO, 1962

57. ROUX Ch.

Rôle des embryopathies exogènes et chromosomiques dans
la mortalité embryo-foetale

Concours méd. 9 Novembre 1968, 90, N° 45, 7449-7458 (biblio.)

58. SATO H.

Chromosomes studies in abortions

Lancet, 1965, I, 1280

59. SHAPIRO S., JONES E.W., et DENSEN P.M.

Life table of pregnancy termination and correlation of
fetal loss - Milbank - Mem. Fund. Quat. 1962, 40, 45

60. SINGH R.P., RUBINOFF K., et CARR D.H.

Chromosomes and abortion

Lancet, 1966, 2, 445

61. SMITH M., MACNAB J. et FERGUSON-SMITH M.A.

Techniques de culture de cellules pour la recherche
cytogénétique du matériel d'avortement humain. Analyse
de 45 cas et rapport sur 3 échantillons avec importantes
abérations chromosomiques

Obst. Gyn. Mars 1969, 33, N° 3, 313-323 (bibliographie)

62.

Standardization of procedures for chromosomes studies in
abortion

Bull. Org. Mond. Santé, 1966, 34, 765

63. STENCHEVER M.A., HEMPEL B.S. et MACINTYRE M.N.

Cytogenetics of spontaneously aborted human fetuses

Obst. Gyn. 1967, 30, 683

64. STOLLER A. et COLLMANN R.

Incidence of infective hepatitis followed by Down's
syndrome nine months later

Lancet, 1965, ii, 1221-1223

65. SUZUMORI K.

Etudes sur la cytogénétique des avortements humains.
 I. Analyse des chromosomes des avortements provoqués,
 II. Analyse des chromosomes des avortements spontanés.
 Nagoya Med. J. Octobre 1968, 14, N° 3, 167, 192, 7 planches
 (bibliographie)

66. SZULMAN A.E.

Chromosomal aberrations in spontaneous human abortions
 New Engl. J. Med. 1965, 272, 811-818

67. THIEDE H.A. et SALM S.B.

Chromosomes studies of human spontaneous abortions
 Am. J. Obst. Gyn. 1964, 90, 205

68. THIEDE H.A. et METCALF E.

Chromosomes and human pregnancy wastage
 Amer. J. Obstet. Gynec. 1966, 96, 1132

69. VINCENT C.

Aspects cliniques des avortements spontanés par anomalie
 chromosomique
 Immex. Octobre 1969, 6, N° 10, 1191-1198

70. VINCENT Ch. (Mme)

Contribution à l'étude des avortements spontanés par
 anomalie chromosomique à partir de 16 observations
 cliniques
 Thèse PARIS, 1968, N° 594, 86 pages

71. WAXMAN S.H., ARAKAKI M.S. et SMITH J.B.

Cytogenetics of fetal abortions
 Pediatrics, 1967, 39, 425

72. WIECZOREK V.

Etude chromosomique dans les avortements spontanés
 Deutsche Med. Wschr. 6 Décembre 1968, 93, N° 49,
 2367-2372 (bibliographie)

73. WITSCHI et LAGUENS

Developpement biologique, 7, 605, 1963

